FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

N° 115

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

MAGNAN Jacques, Sylvestre,
né le 17 Février 1932 à AVIGNON
Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le:

## INTERET CLINIQUE DE L'ETUDE DES PROTEINES PLASMATIQUES EN NEUROLOGIE (à propos d'une Observation)

Président: Mr Ch. DEBRAY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Nom du candicat : MAGNAN

Prénom : Jacques , Sylvestre

---

Date de soutenance :

N° d'ordre :

---

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1

MAGNAN, Jacques, Sylvestre
Intérêt clinique de l'étude des proteines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)
Paris Dact. In 4° 57 p.
Thèse Méd. Paris·I959
N°
Ed. A.G.E.M.P. I959

2

MAGNAN , Jacques, Sylvestre
Intérêt clinique de l'étude des proteines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)
Paris Dact. In 4° 57 p.
Thèse Méd. Paris·I959
N°
Ed. A.G.E.M.P. I959

3

MAGNAN, Jacques, Sylvestre
Intérêt clinique de l'étude des proteines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)
Paris Dact. In 4° 57 p.
N°
Ed. A.G.E.M.P. I959

4

MAGNAN, Jacques, Sylvestre
Intérêt clinique de l'étude des proteines plasmatiques en neurollgie (à propos d'une observation)
Paris Dact. In 4° 57 p.
N°
Ed. A.G.E.M.P. I959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Nom du candidat : LAGRAV

Prénoms : Jacques , Sylvestre

---

Date de soutenance :

N° d'ordre :

---

1

LAGRAV , Jacques , Sylvestre

Interêt clinique de l'étude des protéines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)

Paris-Doct. In 4° 97 p.

Thèse Méd. Paris-1959

N°

Rés. A.G.M.L.F. 1959

2

LAGRAV , Jacques , Sylvestre

Interêt clinique de l'étude des protéines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)

Paris-Doct. In 4° 97 p.

Thèse Méd. Paris-1959

N°

Rés. A.G.M.L.F. 1959

3

LAGRAV , Jacques , Sylvestre

Interêt clinique de l'étude des protéines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)

Paris-Doct. In 4° 97 p.

Thèse Méd. Paris-1959

N°

Rés. A.G.M.L.F. 1959

4

LAGRAV , Jacques , Sylvestre

Interêt clinique de l'étude des protéines plasmatiques en neurologie (à propos d'une observation)

Paris-Doct. In 4° 97 p.

Thèse Méd. Paris-1959

N°

Rés. A.G.M.L.F. 1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959 N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

MAGNAN Jacques, Sylvestre,
né le 17 Février 1932 à AVIGNON
Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le:

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## INTERET CLINIQUE DE L'ETUDE DES PROTEINES PLASMATIQUES EN NEUROLOGIE (à propos d'une Observation)

Président: Mr Ch. DEBRAY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.) Tanon, (L.), Velter (E.).

**DOYEN** . . . . . **Léon BINET.**
*Membre de l'Institut*

**ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE.**

## I. — PROFESSEURS

| | | MM. |
|---|---|---|
| Anatomie | | CORDIER (G.) |
| Anatomie pathologique | | DELARUE (A.) |
| Anesthésiologie | | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie | | FASQUELLE (R.) |
| Biochimie médicale | | JAYLE (M. F.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale | | FAUVERT (R.) |
| Cancérologie médicale et sociale | | BERNARD (J.) |
| Clinique carcinologique | | REDON (H.) |
| Clinique de cardiologie | | MOUQUIN (M.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | SICARD (A.) |
| | Cochin | QUÉNU (J.) |
| | Hôtel-Dieu | MÉNÉGAUX (G.) |
| | Salpêtrière | MOULONGUET (P.) |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique | | MERLE D'AUBIGNÉ (R.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire | | de GAUDART-D'ALLAINES (F.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédie | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire | | MATHEY (J.) |
| Clinique génétique médicale | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique | | FUNCK-BRENTANO (P.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants | | CATHALA (J.) |
| Clinique des maladies infectieuses | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang | | MARCHAL (G.) |
| Clinique des maladies du système nerveux | | ALAJOUANINE (T.) |
| Cliniques médicales | Bichat | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| | Broussais | DE GENNES (L.) |
| | Cochin | MOREAU (R.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique | | DEBRAY (C.) |
| Clinique médicale propédeutique | | PASTEUR VALLERY-RADOT (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition | | BOULIN (R.) |
| Clinique de neuro-chirurgie | | PETIT-DUTAILLIS (D.) |
| Cliniques obstétricales | Baudelocque | LACOMME (M.) |
| | Port-Royal | VARANGOT (J.) |
| | Tarnier | LANTUEJOUL (P.) |
| Clinique ophtalmologique | | RENARD (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | | AUBIN (A.) |
| Clinique de pédiatrie Sociale | | MARIE (J.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie | | BERNARD (E.) |
| Clinique psychiatrique infantile | | MICHAUX (L.) |
| Clinique de puériculture | | LELONG (M.) |
| Clinique rhumatologique médicale et sociale | | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique | | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | | SÉNÈQUE (J.) |
| Clinique thérapeutique médicale | | LEMAIRE (A.) |
| Clinique urologique | | FEY (B.) |
| Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel) | | DJOURNO (A.) |
| Embryologie | | GIROUD (A.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | | SOULIÉ (P.) |
| Histologie | | VERNE (J.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance | | TURPIN (R.) |
| Hygiène et médecine préventive | | JOANNON (C.) |
| Médecine légale | | PIÉDELIÈVRE (R.) |
| Médecine du Travail | | DESOILLE (H.) |
| Parasitologie | | GALLIARD (H.) |
| Pathologie chirurgicale | | COUVELAIRE (R.) |
| Pathologie exotique | | LAVIER (G.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | | LENÈGRE (J.) |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel) | | MERKLEN (F.) |
| Pathologie médicale | | DECOURT (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | | GARCIN (J.) |
| Pharmacologie et matière médicale | | CHEYMOL (J.) |
| Physiologie | | BINET (L.) |
| Physique médicale | | DOGNON (A.) |
| Radiologie médicale | | DESGREZ (H.) |
| Technique chirurgicale | | PATEL (J.) |
| Thérapeutique | | BROUET (G.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.), pr. s. ch.<br>CABROL (C.)<br>DEBEYRE (J.)<br>OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.<br>BUSSER (F.)<br>GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | N... N... |
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) pr. s. ch. (dét.)<br>NÉVOT (A.) pr. s. ch.<br>CHRISTOL (D.)<br>TOURNIER (P.)<br>BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.)<br>DESGREZ (P.), pr. s. ch.<br>POLONOVSKI (J)<br>SCHAPIRA (G.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE F.) |
| Carcinologie | N... N... |
| Dermato-Syphiligraphie | DUPERRAT (B.) |
| Electro-Radiologie | N... |
| Embryologie | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) |
| Hématologie | N... N... |
| Histologie | COUJARD (R.) pr. s. ch.<br>N...<br>N... |
| Hydrologie | CORNET (A). |
| Hygiène | BOYER (J.), pr. s. ch.<br>DEPARIS (M.), pr. s. ch. |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.), pr. s. ch.<br>GAULTIER (M.)<br>HADENGUE (A.) |
| Médecine du travail | ALBAHARY (C.) |
| Neuro-chirurgie | DAVID (M.) |
| Neurologie | LHERMITTE (F.) |
| Obstétrique | GRASSET (J.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEPAGE (F.)<br>MERGER (R.)<br>MORIN (P.)<br>RAVINA (J.)<br>ROBEY (M.) |
| Ophtalmologie | BRÉGEAT (P.)<br>DESVIGNES (P.) |
| Orthopédie | JUDET (R.) |
| Oto-rhino-laryngologie | AUBRY (M.)<br>MADURO (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.C.), pr. s. ch.<br>CHABAUD (A.) |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. (dét.)<br>ABOULKER (P.) |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie chirurgicale | BARCAT (J.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>DUBOST (C.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GERMAIN (A.)<br>GOSSET (J.)<br>LAURENCE (G.)<br>LORTAT-JACOB (J.)<br>OLIVIER (Cl.)<br>POILLEUX (F.)<br>THOMERET (G.)<br>VERNE (J. M.)<br>N... N... |
| Pathologie expérimentale | LŒPER (J.)<br>MAURICE (P.) |
| Pathologie médicale | HAGUENAU (J.), pr. s. ch.<br>BOUDIN (G.)<br>BOUVIER (J.B.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISSAUD (H.)<br>CASTAIGNE (P.)<br>CONTE (M.)<br>DEROT (M.)<br>DOMART (A.)<br>LAMOTTE (M.)<br>LAROCHE (C.P.)<br>MACREZ (Cl.)<br>MILLIEZ (P.)<br>PÉQUIGNOT (H.)<br>RAMBERT (F.)<br>ROYER (P.)<br>THIEFFRY (St.)<br>TURIAF (J.)<br>WOLFROMM (R.)<br>N...<br>N... |
| Pédiatrie | JOSEPH (R.)<br>MOZZICONACCI (P.)<br>POLONOVSKY (Cl.) |
| Pharmacologie | LEVY (Mlle J), pr. s. ch.<br>N... |
| Physiologie | BARJETON (D.), pr. s. ch.<br>PARROT (J.), pr. s. ch.<br>DEJOURS (P.) |
| Physique médicale | GOUGEROT (L.)<br>N... |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| Psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Psychiatrie infantile | N... |
| Rhumatologie | DELBARRE (F.) |
| Stomatologie | CERNÉA (P.)<br>CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.)<br>PERRAULT (M.) |
| Urologie | KUSS (R.) |

## III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

### à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| Clinique chirurgicale | AMELINE (A.)<br>HUGUIER (J.)<br>LÉGER (L.)<br>PADOVANI (P.)<br>ROUX (M.) |
| Clinique médicale | DREYFUS (Gilbert)<br>KOURILSKY (R.) |
| Clinique neurologique | DE SÈZE (S.) |
| Clinique obstétricale | MAYER (M.) |
| Clinique ophtalmologique | OFFRET (G.) |
| Clinique pédiatrique | LAPLANE (R.) |
| Clinique psychiatrique | BARUK (H.) |

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. MOREL (J.) |
| Secrétaire | Mlle CHAINTREUIL (G.) |
| Conservateur, chargé de la direction | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.) |
| Bibliothécaires | Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.) |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A ma Femme,

A ma Fille,

A mes Parents adoptifs, M. Mme BRUSSET,

A Mademoiselle A. BIGOT,

A M. Mme HARDOUIN.

A Monsieur le Docteur AUROUSSEAU
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur BENOIST
Médecin des Hopitaux

Monsieur le Professeur agrégé Ch. DEBRAY

Monsieur le Professeur agrégé L.HARTMANN

Monsieur le Docteur PESTEL
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur agrégé ROBEY

que nous remercions respectueusement.

# INTRODUCTION

Au cours d'une neuropathie dont nous rapportons l'observation, s'est trouvé posé l'intérêt de l'étude des proteines plasmatiques.

L'étude des protéines est devenue de plus en plus précise avec le perfectionnement des techniques d'examen. Aux réactions de floculation, à l'électrophorèse sont venues s'ajouter des méthodes plus fines telle l'immunoélectrophorèse.

Ce furent d'abord les maladies digestives et rénales qui bénéficièrent de l'application clinique de l'électrophorèse. Actuellement, la neurologie commence à bénéficier elle aussi de l'extension de ces moyens d'étude.

Et il est certain qu'un groupe d'affections neurologiques, ou tout au moins à retentissement neurologique, justifie cette extension.

Il s'agit des dysglobulinémies.

Nous nous proposons de considérer successivement :

I - Les différentes protéines sanguines chez le sujet normal et leurs principaux moyens d'étude en clinique.

II- Les altérations électrophorétiques observées dans les principales maladies du système nerveux avec l'interprétation de la valeur de ces résultats essentiellement du point de vue diagnostic.

III- En exposant dans un dernier chapitre notre observation.

# - I -

## PROTEINES PLASMATIQUES EN GENERAL

On distingue plusieurs types de proteines dans le plasma de l'adulte normal.

### I°/- LES PROTEINES PLASMATIQUES

#### A/- Les Albumines

- représentent 60% des protéines,
- leur molécule est caractérisée par sa pureté, son poids moléculaire relativement faible, sa grande mobilité electrophorétique et sa richesse en radicaux lyophiles,
- le siège de l'albuminoporèse est hépatique,
- les albumines jouent un rôle crucial dans la régulation de la pression oucotique du système vasculaire. L'équilibre entre cette pression et la pression artérielle (ou veineuse) règle les échanges d'eau entre le sang et le liquide interstitiel.

Ainsi les hypoprotidémies portant sur l'albumine entraînent-elles fréquemment l'apparition d'oedème, qu'il s'agisse d'hypoprotidémie :

- par carence; nourrisson soumis à un régime protéiprive
- par vice de digestion: maladie fibrokystique du pancréas,
- par vice d'absorption: maladie coeliaque,
- par trouble métabolique: affection hépatique,
- par fuite : affection rénale ou affections inflammatoires exudatives.

B/- Les Globulines

C'est la fraction des proteines qui précipite après saturation du sérum par $So_4(NH_4)_2$ alors que les albumines restent en solution.

Plusieurs groupes sont à considérer suivant la mobilité électrophorétique:

· $\alpha_1$ : représentant 5% des protéines

Ce groupe renferme 2 sortes de protéines :

- les glycoprotéines $\alpha_1$, c'est à dire des protéines liées à un polysaccharide azoté,
- les lipoproteines $\alpha_1$

La fraction proteinique solubilise la fraction lipidique à laquelle elle est liée par coenape. Ces lipoproteines $\alpha_1$ représentent une faible partie des lipoproteines. Leur poids moléculaire est relativement faible. La fraction lipidique est surtout constituée de phospholipides.

- Ces globulines $\alpha_1$ prendraient également naissance dans le foie,

- On constate qu'en pathologie elles varient très souvent paralèllement aux globulines $\alpha$ 2.

∘ Les globuline $\underline{\alpha_2}$ représentent 7% des proteines.

- Elles renferment la plupart des glycoprotéines plasmatiques Parmi ces glycoprotéines, l'une d'elles joue un rôle considérable en pathologie: l'haptoglobine qui présente une grande affinité chimique pour l'hémoglobine dont elle augmente considérablement les propriétés peroxydasiques.

- Le plus souvent, l'augmentation des $\alpha_2$ à l'électrophorèse est due à l'augmentation des glycoproteines du groupe.

- Pour l'haptoglobine, le lien de formation parait être la substance fondamentale, mais certains faits cliniques suggèrent la participation de la glande hépatique.

∘ Les globulines $\beta$ représentent I2% des proteines.

- Ce groupe renferme la plus grande partie des lipoproteines dans sa fraction $B_1$.. Ces $B_1$ lipoprotéines ont dans l'ensemble un poids moléculaire très élevé. La fraction lipidique est très riche en cholestérol.

- En pathologie, l'augmentation des B globulines à l'électrophorèse est due souvent à l'augmentation des lipoprotéines du groupe qui jouent un rôle certain dans le transport des graisses.

- C'est encore le foie qui fabrique ces B globulines. La dyslipogénèse en général retentit sur ce groupe.

A noter une globuline $B_2$ que l'on retrouve dans la fraction M après ultracentrifugation du sérum normal. Son taux est extrêmement faible (2%)

- Les Globulines $\gamma$ représentent 11% des proteines.
  A la différence des globulines précédentes, il s'agit de proteines à l'état pur. Elles interviennent surtout par leurs propriétés chimiques.

Elles contiennent la majorité des anticorps et prennent naissance dans les lymphocytes ou plasmocytes, façonnées à partir des groupements dits déterminants des antigènes. Leur taux est d'ailleurs variable selon les individus et ne préjuge en rien des possibilités de défense du sujet.

En pathologie, sans qu'il s'agisse d'anticorps véritables, des $\gamma$ globulines peuvent provenir d'un "hyperfonctionnement" du système réticulo endothélial hépatique ou extra hépatique.

C/- Citons enfin le fibrinogène et la prothrombine agents de la caagulation sanguine.

D/- D'une façon générale, l'équilibre des protéines plasmatiques outre les relations étroites avec le pool des protéines tissulaires, est conditionné par 2 processus.

- Un processus d'appauvrissement :
  qui met en jeu 2 mécanismes :
    - l'un physiologique: "mort" de chaque protéine au bout d'un certain temps et dégradation en acides amines eux mêmes détruits (uréogénèse hépatique),

    - l'autre pathologique: fuite des protéines plasmatiques soit à l'extérieur de l'organisme par : hémorragie ou néphropathie, soit à l'extérieur du système vasculaire par exudation.

- Un processus d'enrichissement :
  Les protéines alimentaires sont transformées en acides aminés au cours de la digestion. Au niveau du foie, ces acides aminés donnent soit les Albumines, soit les globulines $\alpha_1$, $\alpha_2$, B par adjonction d'une fraction non protéique. Au niveau du système réticulo-endothélial, les acides amines sont façonnés en $\gamma$ globuline.

  Ce schéma suffit à montrer la multiplicité des facteurs susceptibles d'influencer la formule protidique du plasma dont les moyens d'étude sont nombreux

## 2°/- LES MOYENS D'ETUDE DES PROTEINES PLASMATIQUES

- Les moyens directs

L'électrophorèse sur papier:

- Elle consiste à dissocier les proteines plasmatiques en les soumettant à un champ électrique. La mobilité des protéines devient le critère de séparation.

C'est un critère valable, car si la mobilité dépend de conditions extérieures aux protéines (nature du tampon-PH - concentration ionique), elle a des rapports étroits avec :

- le sens et la grandeur de la charge électrique,
- la grosseur et la forme de la proteine.

En fixant les conditions d'expérience, la mobilité d'une protéine donnée est la convergence d'un grand nombre de propriétés de cette protéine et permet donc de la caractériser.

Ainsi l'électrophorèse fait apparaitre plusieurs groupes de protéines et permet d'établir un pourcentage entre chaque groupe. Mais chaque groupe contient un grand nombre de protéines sur le taux relatif et la qualité desquelles l'électrophorèse ne nous renseigne pas.

L'Immunoélectrophorèse :
permet une étude détaillée de chaque groupe de proteines par le truchement d'anticorps spécifique. Elle introduit la notion d'anomalie qualitative.

L'Ultra-centrifugation :
Etablit un pourcentage de constituants en fonction de leur constante de sédimentation , fonction du Poids moléculaire, il y a trois constituants principaux :

- A : de constante de sédimentation 4 qui représente 87% de l'ensemble des protéines,
- B : de constante de sédimentation 6,2 qui représente I0% de l'ensemble des protéines,
- M : (le plus lourd) de constante de sédimentation I6,3 qui représente 2 à 3% de l'ensemble des protéines.

- Parmi les moyens indirects citons

Les réactions de floculation :
- Positives, elles traduisent un déséquilibre protidique dans le plasma. On ne connait pas encore la correspondance exacte entre la perturbation de tel ou tel groupe protéique et la positivité de telle ou telle réaction. On a cherché également à suivre les stades du processus inflammatoire par ces réactions.

La vitesse de sédimentation :
- On sait en effet que la vitesse de sédimentation est reliée en fait à l'équilibre des protides sanguins.

La vitesse de sédimentation dépend essentiellement du "pouvoir d'agglutination réversible" des hématies. Cette propriété si particulière du plasma pathologique est liée aux protéines sanguines et essentiellement aux globulines. Deux d'entre elles jouent un rôle capital; la fibrinogène et plus encore l'haptoglobine. Pour une concentration donnée de fibrinogène, la vitesse de sédimentation s'avèrait être une fonction linéaire de la concentration en haptoglobine du plasma. C'est une méthode globale, la vitesse de sédimentation est augmentée chaque fois qu'il y a inflammation :

- dans les infections,
- dans les cancers en particulier les cancers pulmonaires et cancers (primitif ou secondaire) du tissu osseux,
- dans la plupart des collagènoses en poussée,
- au cours de la résorption des infarctus viscéraux

les chiffres sont, d'autre part, assez parallèles à l'allure de l'inflammation dont elle est un test d'évolution remarquable.

Ces méthodes différentes ne s'opposent pas entre elles. Elles se complètent - Grosso modo, les méthodes directes différencient et précisent le trouble plasmatique soupçonné par les méthodes indirectes ? Ce sont surtout les résultats des premières qui retiendront notre attention.

## - II -

## ETUDE DES PROTEINES PLASMATIQUES EN NEUROLOGIE

Il convient de distinguer vu notre sujet deux ordres de maladies neurologiques :

I°- Les Dysglobulinémies,

2°- Les autres affections neurologiques.

### I°/- LES DYSGLOBULINEMIES

Affections dont le déséquilibre protidique assez spécifique apparait déterminant dans les troubles cliniques observés.

a/- En premier lieu: la Maladie de Waldenstrom :

Nous en donnerons plus loin le tableau clinique car elle a été discutée dans l'observation clinique que nous rapportons.

- La vitesse de sédimentation est très accélérée, la viscosité sanguine très augmentée,
- La protidémie totale est le plus souvent supérieure à 100 g °/°°,

- Il y a inversion du rapport $\frac{\text{Serum Albumine}}{\text{Sérum Globuline}}$ Même en valeur absolue, l'albumine peut être inférieure à la normale
- L'électrophorèse sur papier montre un tracé très particulier rappelant celui du myélome (ou du Kala Azar) avec augmentation considérable des $\gamma$ globulines ou apparition d'une fraction B/$\gamma$ le taux des $\gamma$ peut atteindre 50%.
- Fait crucial, le composant proteique qui migre dans la zone des B ou $\gamma$ globulines est qualitativement une globuline (immunologiquement) identique à la $B_2M$ globuline, comme le montrent les études immunoélectrophorétiques.

- Cette $B_2M$ étant très augmentée, le composant M a l'ultra centrifugation subit une augmentation considérable et passe de 2 % à des chiffres oscillant entre 20 et 56%.

- La maladie de Waldenstrom est donc caractérisée par une augmentation très importante d'une macroglobuline physiologique, pour certains auteurs tout au moins.

- Cet excès de $B_2M$ globuline est mis en évidence par la réaction de SIA ("précipité" créé autour d'une goutte de sérum tombant dans de l'eau distillée). Les auteurs américains mettent en doute la spécificité de cette réaction.

- L'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation permettent donc de différencier sur le plan biologique le Waldenstrom du myelome (où l'on ne retrouve pas la $B_2$ M globuline

b/- En second lieu: le purpura hyperglobulinémique:

Des manifestations de type névritiques s'observent au cours de ce purpura de type inflammatoire sans hémorragie, volontiers récidivant et prédominant aux membres inférieurs.

- Vitesse de sédimentation et viscosité sanguine sont augmentées,
- La protidémie totale est modérement élevée,
- On trouve l'inversion du rapport $\frac{S.A.}{S.G.}$
- Comme dans l'affection précédente, l'électrophorèse montre un pic des $\gamma$ globulines mais de pourcentage moindre,
- L'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation ne montrent pas d'augmentation de la $B_2M$ globuline,
- Signalons dans un cas, une augmentation prédominant sur les $\alpha$ 2 globulines.

c/- En troisième lieu : La Cryoglobulinémie :

- Les manifestations cliniques sont de deux ordres :
    - neurologiques: névrites pouvant atteindre les 4 membres,
    - cutanées: syndrome de type Raynaud, prurit, purpura, oedème, voire ulcération.
- Ces accidents ont deux caractéristiques majeures :
    - leur survenue et leur évolution parallèle aux poussées du froid.

- leur topographie: névrites distales, troubles cutanés prédominant aux extrémités, zones les plus exposées au froid.

- Sur le plan biologique :

  - la V.S. est accélérée, la plupart des réactions de floculation sont positives sauf la formogélification,

  - la protidémie totale est subnormale,
  - le rapport $\frac{SA}{SG}$ est subnormal
  - l'électrophorèse montre une augmentation massive des $\gamma$ globulines,
  - L'Immunoélectrophorèse et l'Ultracentrifugation montrent l'hétérogénéite de ce groupe $\gamma$, il peut s'agir de $\gamma$ globulines physiologiques, de $\gamma$ globulines anormales ou encore de $B_2M$ globulines car la cryoglobulinémie peut se voir au cours de la maladie de Waldenstrom.
    Mais le fait important demeure la précipitation (réversible) des cryoglobulines, dès que la température du plasma s'abaisse au-dessous de 22° .
    Ce phénomène pathologique n'apparaîtrait que pour un taux de cryoglobuline supérieur à I0%

-Dans chacune de ces affections l'étude des proteines plasmatiques est évidemment fondamentale .

o <u>Fondamentale pour le diagnostic</u>

- D'une part, l'ensemble des modifications protidiques est actuellement encore considéré comme spécifique de chaque affection. Certes tout résultat paraclinique doit être confron

té avec les données de la clinique. Néanmoins, le seul tracé de l'électrophorèse joint aux résultats de l'Immunoélectrophorèse permet d'affirmer presque à coup sûr la maladie de Waldenstrom. Des tracés aussi évocateurs sont rares en semeiologie électrophorétique. Seuls les tracés de l'insuffisance hépatique aigüe (quelle que soit la cause) ou de la néphrose lipoidique présentent une valeur spécifique aussi grande.

- D'autre part, ces résultats revêtent un intérêt encore plus grand si l'on considère que, dans ces trois affections, les signes neurologiques peuvent être au premier plan du tableau clinique. Les manifestations névritiques peuvent résumer toute la symptomatologie de la maladie de Waldenstrom et donner le change pour une affection très différente: une périartérite noueuse par exemple, il en est de même pour certains cas de cryoglobulinémies ou de purpura hyperglobulinémique où l'on évoque des étiologies plus habituelles aux névrites.

  Ces faits soulignent, comme le disent plusieurs auteurs, la nécessité d'une étude protéinique serrée devant tout syndrome de névrite ou de radiculonévrite d'étiologie obscure.

  Porter le diagnostic de maladie de Waldenstrom ou de cryoglobulinémie n'engage pas , actuellement du moins, le clinicien à d'importantes mesures curatives.

  Mais ces dysglobulinémies masquent parfois des affections sévères qui nécessitent des sanctions thérapeutiques précises. En particulier, devant une maladie de Waldenstrom, il convient de rechercher un néoplasme ou encore une cyrrhose ou une collagènose.

o Du point de vue anatomopathologique et physiopathologique l'étude des protides sanguines n'est pas dénuée d'intêret.

- Dans le purpura hyperglobulinémique et dans la maladie de Waldenstrom, on voit dans les petites hémorragies le substratum anatomique des névrites; il y aurait un véritable purpura des gaines nerveuses. Et certains ne manquent pas de rapprocher ces hémorragies des modifications protidiques, qu'il s'agisse d'une action directe des globulines sur l'endothélium, ou plus vraisemblablement d'une gêne considérable de la circulation capillaire, conséquence de l'augmentation de la viscosité sanguine.

- Dans la cryoglobulinémie, on admet que la gélification des proteines démontrée in vitro doit se produire in vivo lorsque sont réalisées les mêmes conditions physiques au niveau des artérioles cutanées ou nerveuses.

o Si l'on comprend les conséquences de la perturbation protidique, sa génèse n'est pas encore démontrée. Dans la maladie de Waldenstrom en particulier, nombreux sont ceux qui situent l'origine de la $B_2M$ globuline dans les lymphocytes ou dans les réticulocytes. Certains insistent sur la participation de la glande hépatique qui serait souvent le siège d'un processus cyrrhotique.

## 2° LES AUTRES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

A/- Dans les autres affections neurologiques l'étude des proteines plasmatiques est loin d'avoir le même intérêt

a/- Parmi les maladies infectieuses ou nettement inflammatoires :

- Les Méningites

- Dans les méningites lymphocytaires bénignes, on a souvent une augmentation des $\alpha_1$ $\alpha_2$ et B globulines.
- Dans les méningites ourliennes, outre l'inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$, on note l'augmentation des $\alpha_2$ et des $\gamma$ globulines.
- Dans les méningites à méningocoques, les modifications plasmatiques sont identiques à celles des méningites ourliennes.
- Dans les méningites tuberculeuses, on insiste sur le fait que les localisations extranerveuses influenceraient plus le protidogramme que l'atteinte du névraxe. Outre l'inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$, on note une augmentation des $\alpha_1$ $\alpha_2$ B et surtout des $\gamma$ globulines.

La baisse des $\alpha_2$ globulines accompagnerait la guérison, tandis que les $\gamma$ globulines pourraient encore augmenter pendant cette période.

Retenons comme élément différentiel, bien mince il est vrai, des méningites lymphocytaires bénignes et des méningites ourliennes, l'absence d'augmentation des $\gamma$ globulines dans le premier cas.
Dans la méningite tuberculeuse, c'est la courbe évolutive des $\alpha_2$ qui peut être utile au clinicien.

- Dans les Encéphalites

  - On observe là encore, une inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$ avec augmentation des $\alpha_2$ et des $\beta$ globulines.

- Dans les thromphlibites post puerpérales

  - Les mêmes modifications plasmatiques sont notées

- Dans le Parkinson Post encéphalitique

  - l'augmentation des $\alpha_2$ et des B globulines est fréquente.

- Dans la corée

  - les modifications électrophorétiques ne sont pas aussi nettes que dans le RAA.- la protidémie totale est normale - la formule protidique peut être également normale . Parfois discrète augmentation des $\alpha_1$ et $\alpha_2$.

- Dans la poliomyélite

  - La Protidémie totale est légèrement diminuée dans les 2 ou 4 premières semaines de la maladie. Il y a inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$ - Les $\gamma$ globulines sont augmentées ainsi que les $\alpha_2$ dans la moitié des cas- Pas de modification des $\alpha_1$ et B -

  - L'importance et la durée des altérations protéiques seraient en rapport avec la gravité de la maladie

- Dans les Radiculites type Guillain - BARRE

  - On retrouve à peu de chose près, les mêmes modifications que dans la P.A.A.

Certains auteurs (Hansal) se sont attachés dans ce groupe des affections inflammatoires à comparer les modifications proteiniques du plasma (assez univoques) à celles du liquide cephalorachidien.

- Le plus souvent les modifications sont identiques dans le sang et dans le liquide céphalorachidien. Identité parfaite comme dans les polyradiculonévrite, parfois cependant discrete dissemblance comme dans la méningite tuberculeuse où le taux des $\gamma$ globulines est souvent plus élevé dans le liquide céphalorachidien.

- Dans quelques cas l'électrophorèse du liquide céphalorachidien fait apparaitre de profondes différences par rapport au plasma.

Dans les méningites purulentes, le rapport entre les différentes globulines est peu modifié.

Dans les thrombophlébites, l'electrophorèse du LCR est normale ou subnormale alors que, on l'a vu, le plasma présente tous les stigmates d'inflammation.

b/- Parmi les affections tumorales :

- La protidémie totale est en général normale.
- Aucune modification électrophorétique dans les tumeurs bénignes. Dans les tumeurs malignes il y aurait fréquemment inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$ avec augmentation des $\alpha_2$.

Certains auteurs (Hansal) se sont attachés dans ce groupe des affections inflammatoires à comparer les modifications proteiniques du plasma (assez univoques) à celles du liquide cephalorachidien.

- Le plus souvent les modifications sont identiques dans le sang et dans le liquide céphalorachidien. Identité parfaite comme dans les polyradiculonévrite, parfois cependant discrete dissemblance comme dans la méningite tuberculeuse où le taux des $\gamma$ globulines est souvent plus élevé dans le liquide céphalorachidien.

- Dans quelques cas l'électrophorèse du liquide céphalorachidien fait apparaitre de profondes différences par rapport au plasma.

Dans les méningites purulentes, le rapport entre les différentes globulines est peu modifié.

Dans les thrombophlébites, l'electrophorèse du LCR est normale ou subnormale alors que, on l'a vu, le plasma présente tous les stigmates d'inflammation.

b/- Parmi les affections tumorales :

- La protidémie totale est en général normale.
- Aucune modification électrophorétique dans les tumeurs bénignes. Dans les tumeurs malignes il y aurait fréquemment inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$ avec augmentation des $\alpha_2$.

c/- Dans les affections traumatiques et compressions médullaires:

- Tendance à l'inversion du rapport,
- Dans les compressions médullaires il y aurait une discrète augmentation des $\alpha_1$ et $\alpha_2$ et globulines.
- Dans les trauma médullaires, il y aurait une augmentation des $\alpha_1$ et $\alpha_2$ et B globulines.

d/- Dans les affections toxiques :

- Dans un cas de polynévrite secondaire à l'ingestion de champignons vénéneux, on a observé une diminution de la protidémie avec augmentation des $\beta$ globulines.

e/- Dans les affections vasculaires :

- La protidémie totale reste normale,
- Tendance à l'inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$
- Les $\alpha_2$ globulines sont augmentées . Lorsqu'il existe une hypertension maligne contemporaine du foyer cérébral, il faut certainement tenir compte de la part qui revient à l'augmentation de l'hypertensinogène, globuline qui fait partie du groupe $\alpha_2$ et dont on a montré les fluctuations au cours de H.T.A maligne de l'homme.
- Les B globulines peuvent être également augmentées Quand les lésions d'athérosclérose sont évidentes, il convient vraisemblablement d'attribuer l'augmentation des B globulines à la maladie vausale, plutôt qu'au foyer de ramollissement par exemple.

Dans l'athérosclérose la répartition des lipo protéines est modifiée, les lipoprétéines $\alpha_1$ sont diminuées, les lipoproteines $B_1$ sont augmentées d'où l'augmentation du groupe B .
D'autre part, l'ultracentrifugation de ces lipoprotéines fait ressortir une forte proportion de macromolécules qui joueraient un rôle important dans la constitution des plaques d'Athérome.
D'ailleurs cette augmentation de B protéines se retrouve dans nombre de maladies qui retentissent sur le métabolisme des lipoprotéines: maladie rénale, (néphrose) maladie de Vaquez, maladie hépatique avec stase biliaire (ictérigène).

f/- Dans les affections dégénératives :

- Les atrophies cérébrales :
Le tracé électrophorétique peut être normal ou montrer une augmentation des $\alpha_1$ et $\alpha_2$ globulines.
Dans le liquide céphalorachidien, on retrouve constamment une augmentation des B globulines, l'albumine est diminuée dans la maladie de Pick et dans l'atrophie cérébrale post traumatique.

- La dégénérescence hépatolenticulaire :
Il ne semble pas que l'on rencontre des modifcations aussi nettes que dans l'hépatite chronique commune.
Il y aurait discrète tendance à l'inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$ avec augmentation des globulines.
Dans les formes cliniques mineures et chez les parents apparemment indemnes on retrouve inconstamment une augmentation des $\alpha_2$ globulines que l'on peut difficilement, pour certains auteurs, rattacher à des

modifications de la Cérulo-plasmine (protéine du groupe $\alpha_2$).

- La sclérose en plaque :
  On observe une inversion du rapport avec augmentation des B et $\gamma$ globulines surtout dans les formes évoluées. Les $\alpha_2$ globulines apparaitraient surtout au moment des poussées.

- Maladie de Schilder :
  On retrouve surtout une augmentation des $\alpha_1$ et B globulines.

g/- Dans les myopathies :
Dans l'atrophie musculaire progressive, l'électrophorèse est normale.
Dans la dystrophie myotonique, les $\gamma$ globulines seraient diminuées, les B augmentées.

h/- En Psychiatrie :
L'état d'émotion aigüe ne perturbe pas l'électrophorèse
L'état anxieux au contraire déterminerait une constante augmentation des $\alpha_2$, preuve directe du retentissement organique.

B/- Que faut-il retenir de cette longue énumération ?

Du point de vue pratique, que l'on prenne les affections une à une ou que l'on envisage les affections neurologiques d'après leur groupe étiologique, on ne retrouve pas de modification caractéristique du protidogramme - tout au plus, dans quelques cas particuliers

que nous avons cités, certaines modifications peuvent rendre quelque service pour différencier - avec l'aide des autres éléments cliniques et paracliniques - des affections seméiologiquement voisines.

Comment expliquer ce défaut de spécifité ?
Comment expliquer par exemple que dans des maladies aussi différentes que les affections infectieuses, néoplasiques, traumatiques, les mêmes modifications plasmatiques reviennent constamment: inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$ augmentation des $\alpha_2$ globulines, des $\gamma$ globulines . Et l'on en vient à superposer cette aspécificité flagrante à celle de la vitesse de sédimentation.
Ces mêmes altérations ne traduisent-elles pas un même phénomène commun à toutes ces affections, à savoir, le processus inflammatoire ?

On sait en effet, que ce processus entraine dans le sérum des perturbations analogues :

- Inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$
- Augmentation des $\alpha_1$ et $\alpha_2$ globulines, de la protéine C et du fibrinogène dans sa phase aigüe,
- Augmentation des $\gamma$ globulines dans sa phase chronique et même après sa disparition L'examen des différents protidogrammes ne contredit pas ces faits.

- La plupart des états inflammatoires aigus du nevraxe, quelle que soit l'étiologie, présentent une augmentation des $\alpha_2$ globulines à cause de l'élévation du taux

d'haptoglobine qui fait partie de ce groupe protidique.

D'autre part, dans la différence qui sépare l'électrophorèse des tumeurs bénignes, des tumeurs malignes, il ne faut surement pas voir une différence de nature, l'augmentation des $\alpha_2$ globulines n'est probablement pas spécifique du processus malin, mais tient plutôt à l'existence d'un état inflammatoire plus marqué dans les tumeurs malignes. L'évolution parallèle des chiffres de la vitesse de sédimentation et du pourcentage des globulines $\alpha_2$ suivant la localisation des tumeurs, pulmonaire ou digestive, osseuse ou prostatique, vient encore mettre en lumière l'étroite relation des $\alpha_2$ avec l'état inflammatoire. Ainsi s'explique pourquoi une méningite tuberculeuse entraine le sérum des perturbations identiques à celles du rhumatisme articulaire aigüe ou d'une tuberculeuse pulmonaire aiguë. L'électrophorèse n'apparait plus alors comme moyen diagnostic mais comme un instrument utile et de maniement facile pour suivre l'évolution du processus inflammatoire que reflète assez exactement le pourcentage des $\alpha_2$ globulines.

- L'augmentation <u>des $\gamma$ globulines</u> se retrouve dans les affections du névraxe présentant ou ayant présenté un conflit antigène anticorps. Il en est ainsi des méningites et des encéphalites. Quelquefois cette augmentation est interpretée comme la signature humorale de la sclérose tissulaire laissée par le processus inflammatoire qui a atteint le stade chronique alors que l'augmentation de la globuline $\alpha_2$ signifie remaniement oedémateux ou nécrotique de la substance fondamentale. C'est peut être dans ce sens qu'il faut considérer l'augmentation des $\gamma$ globulines dans les scléroses en plaque.

évoluées, elleest loin toutefois d'avoir dans ce cas la valeur pronostique qu'on lui accorde dans les suites des hépatites pour juger du développement d'une cyrrhose à bas bruit.

- Il se peut que d'autres globulines s'intercalent entre celles qui correspondent au stade aigu ou d'activité et celles qui correspondent au stade chronique.
Il a été prouvé , dès 1957, que dans nombre de maladies très différentes mais présentant en commun un état inflammatoire subaigu avec infiltration lymphomonocytaire, le sérum présentait une nette augmentation de $B_2M$ globuline qui sur l'électrophorèse simple se confond avec les $\gamma$ globulines. Cette macroglobuline positiverait la réaction au thymol témoin d'un état inflammatoire avancé alors que la réaction au cadmium par exemple se positive dès le début de l'état inflammatoire.

L'immunoélectrophorèse, indispensable pour caractériser cette $B_2M$ globuline, n'a pas été faite dans la plupart des affections neurologiques. Cependant la maladie de Waldenstrom, considérée par certains comme un état inflammatoire particulier, plaide en faveur de cette hypothèse ce qui met en question , sur le plan nosologique, la spécificité des modifications protidiques que l'on y observe.

- Donc, dans de nombreuses affections neurologiques il y a lieu de supposer que l'électrophorèse, examen courant mais peu discriminatif, nous donne surtout des renseignements concernant l'état inflammatoire du névraxe. Une inflammation microbienne doit entrainer dans le plasma des modifications protidiques différentes de

celles créées par une inflammation contemporaine d'un cancer ou d'une collagénose.
A l'intérieur même du groupe des inflammations "infectieuses", il est probable que la nature du germe -virus ou bactérie- ait un retentissement plasmatique particulier- Mais l'électrophorèse seule - telle qu'elle a été employée jusqu'à présent - est évidemment incapable de traduire ces différences. Elle ne joue que sur 4 à 5 variantes alors les facteurs protidiques sont infiniment plus nombreux. Il faut des modifications sériques grossières telles qu'en peuvent créer des inflammations siégeant sur des appareils "métaboliques" (reins, foie) pour donner à l'électrophorèse une touche particulière. Ce n'est pas le cas du névraxe. Et actuellement dans le diagnostic différentiel ne comptent que la clinique et les autres examens paracliniques.

Il est cependant des cas où l'étude des proteines sanguines peut avoir d'utiles conséquences thérapeutiques, même lorsqu'elle n'aboutit pas à un diagnostic étiologique précis ce qui apparait dans l'observation suivante.

## - III -

## O B S E R V A T I O N

Cette observation concernen Mademoiselle Yvonne MALL.... née en I89I.

Cette personne est venue consulter dans le service en Mai I958 à l'âge de 67 ans pour 2 séries de sympthomes :

- d'une part, une paraplègie spasmodique dont il persiste des sequelles et qui était apparue en I949,
- d'autre part une baisse importante de l'acuité visuelle avec lésions du fond oeil.

### A/- L'HISTOIRE DE LA MALADIE

a/- Commence en I949 ,
à la suite d'une névralgie occipitale, constitution progressive en 6 mois d'une paraplégie spasmodique avec :

- diminution de la force musculaire, marche difficile,

- réflexes tendineux vifs,
- Balinski bilatéral,
- et des troubles de la sensibilité profonde avec un signe de Romberg positif,
- sans troubles de la sensibilité superficielle,
- sans troubles sphinctériens,
- sans troubles psychiques.

Les examens paracliniques sont incomplets. A cette époque l'on pratiqua :

1/- Une recherche serologique de la syphilis : le B.W. est négatif, de même la réaction de Kahn, de Meincke,

2/- Une numération formule sanguine qui montrait
- globules rouges : 4.130.000 VG: 1,08
- globules blancs : 4.800

- F.S. neutro : 63 %
  eosino : < 1%
  baso : 1%
  lympho : 21%
  mono : 15

3/- Des radios du rachis dorsolombaire qui ne révélèrent aucune anomalie,
- à cette époque, on "porta",on ne sait pourquoi, le diagnostic de sclérose combinée.

. Par la suite, cette paraplégie régresse partiellement, on note :
- de nombreux épisodes algiques à début et à fin brutaux, de localisations diverses: sciatique, névralgie cervicobracchiale, névralgie intercostale,

- Quelques poussées de cystite à colibacilles coincidant avec une constipation chronique.

b/- <u>En I955</u> :

- Six ans après le début de la maladie, l'acuité visuelle baisse assez rapidement,
- L'examen du fond d'oeil met en évidence :
  - de nombreuses hémorragies atteignant la macula
  - des exudats,
  - sans altération vasculaire.
- L'ophtalmologiste fait pratiquer :
  - un bilan cardiovasculaire :
    - T.A. : I4,7,
    - Coeur : normal,
    - E.F.F.: normal (N)
  - Un bilan rénal :
    - Dans les culot de centrifugation:
      - quelques hématies,
      - pas de cylindre,
      - pas de germe.
      - l'urée est à 0,30,
      - P.S.P.: 45% en 30'.
      - constante d'ambard: Normale.
  - Un bilan sanguin :

NS - GR : 3.900.000
GB : 6.200

FS - neutro : 65
eosino : 1
lympho : 28
eosino : 6

- Plaquettes: 305.000
- Temps de saignement: I'30
- Temps de coagulation: 4'
- Il n'y a pas de signe du lacet,
- Cholestérol: I,6 g,
- Glycémie: 1 g.

- Devant la négativité de ces examens, l'ophtalmologiste porta le diagnostic de rétinite maculaire sénile et prescrivit (vitamine C et P).

c/- En I957

- une nouvelle baisse de l'acuité visuelle,
- Nouvel examen du FO: même aspect,
- même bilan clinique négatif, même diagnostic posé (hôpital des Quinze Vingt ).

d/- En I958 :

- Cécité quasi absolue - la malade est vue dans le service au mois de mai -

B/- ANTECEDENTS :

a/- Personnels :

- péritonite appendiculaire en I92I,
- sciatique en I9I7-I928,
- zona en I937,
- opération de Halstedt en I938, 10 ans avant l'apparition de la paraplégie spasmodique, pour tumeur du sein gauche avec deux ganglions dans le creux axillaire gauche.

A l'examen anatomopathologique (Professeur DELARUE): dystrophie mammaire kystique sans signe de malignité avec état d'infection subaigue des ganglions.
Depuis cette opération, la malade accuse un profond changement dans son état "l'impression d'avoir perdu la santé".

b/- Familiaux :
- une soeur et un frère bien portants,
- une soeur décédée d'un néo du sein à l'âge de 5I ans,
- mère décédée d'un néo abdominal,
- père décédé d'insuffisance cardiaque.

C/- A L'EXAMEN DE MAI I958 :

- La paleur cireuse, la cyphose dorsale installée progressivement depuis 10 ans, l'attitude du cou rentré dans les épaules, frappent des l'abord.
- La malade est asthénique, anorexique. Sa température est à 37° puls normal - maigreur modérée.

L'examen clinique montre :
- cavité buccale; normale,
- T.A.: I4,7 - coeur, vaisseaux: normal,
- poumon : Normal - radios pulmonaires normales,
- fosses lombaires : normales,
- abdomen et petit bassin : normaux,
- aires ganglionnaires : normales,

Du point de vue neurologique :

- aux membres inférieurs, on note la persistance d'une paralysie avec marche pénible, les réflexes tendineux sont assez vifs. On retrouve de la sensibilité profonde sans trouble de la sensibilité superficielle.

- Aux membres supérieurs, aucun trouble neurologique.

- L'examen des paires craniennes ne montre pas d'atteinte du voile, pas de trouble de la déglutition , de la phonation, les pupilles fonctionnent normalement.

- On ne relève pas de troubles psychiques,

- Mais le FO montre, en mai I958, l'existence de nombreux exudats nacrés avec plusieurs points hémorragiques sur les régions maculaires. Aucune modification veineuse ou artérielle.

Les résultats des examens paracliniques faits au mois de Mai et dans les mois qui suivirent seront donnés plus loin.

## D/- DISCUSSION DE L'OBSERVATION :

Il y avait deux faits cliniques à expliquer :

- d'une part, la paraplégie spasmodique,

- d'autre part la rétinite hémorragique bilatérale.

I/- La première attitude fut de penser qu'il y avait association fortuite :

a/- On reprit en I958 le problème étiologique de cette paraplégie spasmodique qui remontait à 10 ans, ce qui excluait évidemment un certain nombres de causes.

- Compression ?

- Rien dans le caractère des troubles n'y faisaient penser. Il n'y avait eu et il n'y avait pas de syndrome lésionnel, pas de trouble sphinctérien, pas de réflexe d'automatisme médullaire.

- Les clichés du rachis dorsolombaire ne montrèrent qu'une cyphoscoliose avec ostéoporose vertébrale.

- Les clichés du rachis cervical ne montrèrent aunun pincement discal.

- L'étude de la charnière occipitocervical ne montra aucune modification des lignes de Fichgold et de Chamberlain.

- Rien de caractéristique dans la liquide céphalo rachidien.

- Myélite?

- Il n'y eut pas de ponction lombaire en 1949.

- La ponction lombaire pratiquée dans le service au mois de Mai I958 montrait :
  - albumine 0,35
  - sucre 0,83
  - chlore 7,07
  - 3 éléments par mm3
  - benjoint: normal
  - réaction de Debains: négative

On ne relève qu'une discrète augmentation du glucose,

- La plupart des myélites ne pouvaient se discuter.
- On ne retrouve aucun signe clinique du Biermer d'ailleurs la NSFS EN Mai I958 donnait :

  - GR : 3.900.000
  - GB : 7.400.000

    avec neutro : 60
    baso : 2
    eosino : 1
    lympho : 30
    mono : 6

- L'étude de la moelle sternale était normale(lame montrée du Dr MALLARME).
- Restait le diagnostic de sclérose en plaque:
  - le tableau neurologique aux membres inférieurs peut être celui d'une sclérose en plaque. Il y a eu quelques épisodes vertigineux en I957 et l'évolution montre une régression partielle de la paraplégie.
  - Mais la sclérose en plaque ne débute pratiquement pas à l'âge de 57 ans, d'autre part il n'y a aucun signe de diffusion et le Benjoint est normal dans le LCR. Malgré le polymorphisme de cette maladie on ne peut retenir ce diagnostic.

b/- Quant à la Rétinite hémorragique :
force était de constater que le diagnostic de rétinite maculaire senile était vraisemblable. Comme en I955, comme en I957, en Mai I958:

- le bilan cardiovasculaire,
- l'étude de la crase sanguine,
- le bilan rénal, étaient normaux.

2°/- La deuxième attitude fut de chercher une étiologie susceptible d'expliquer à la fois les troubles neurologiques, les lésions du FO et la très discrète anémie (3.900.000), d'autant que la vitesse de sédimentation demandée fin Mai I958 presque par routine, revelait :

- 48 à la I° heure,
- 82 à la 2° heure.

a/- Sous cet angle, on envisage la possibilité d'une maladie de Kussmall quoique dès l'abord, malgré l'extrême polymorphisme de cette affection, le rapprochement paraissait difficile.

- Sur le plan clinique, la péri-artérite atteint de préférence le sujet jeune, c'est une affection fébrile et les manifestations neurologiques consistent en une atteinte assez particulière des nerfs mixtes. On a décrit une paraplégie mais d'installation rapide avec flaccidité. D'autre part, l'atteinte rénale si fréquente dans la maladie de Kusmall est absente ici. Le FO par contre reste normal pendant la plus grande partie de l'évolution. Evolution, qui ne ressemble guère à celle de notre malade.

- Sur le plan paraclinique enfin, la biopsie musculaire faite en I958 ne montrait aucune lésion caractéristique de la périartérite.

b/- Fin mai, après avoir, par un nouvel examen clinique, éliminé tout foyer infectieux, la malade est mise au CORTANCYL, traitement qui durera trois mois (juin-juillet-aout).

Fin Juin, après 1 mois de cortancyl, l'état général s'améliore, la malade reste apyrétique, une nouvelle VS montre à ce moment :

- fin Juin I°H. I5
  2°H. 30

rappellons que fin Mai I°H. 48
2°H. 82

Au cours d'un nouvel interrogatoire, un fait retient l'attention: à la fin de l'année I957, la malade a présenté de nombreux épistaxis avec de nombreuses gingivorragies.
L'ensemble :

- manifestations neurologiques,
- petites hémorragies des muqueuses et du fond d'oeil,

chez une malade apyrrétique, sans trouble de la crase sanguine, avec vitesse de sédimentation augmentée, nous conduit à une étude des proteines plasmatiques.

- Protidémie totale 80.30,
- inversion du rapport $\frac{SA}{SG}$
- l'électrophorèse montre:
  - albumine 4I%
  - globuline : $\alpha$ 1 - 4%
    $\alpha$ 2 - II%
    $\beta$ - I7%
    $\gamma$ - 27%

A l'immunoélectrophorèse (Dr Hartmann): doute sur l'existence d'une "quantité" anormale de macroglobulines. Il fut décidé que cet examen, pratiqué fin juin I958, alors que la malade était au cortancyl depuis 1 mois serait repris en septembre I958.

- Fin aout, après trois mois de traitement au cortancyl, des oedèmes moins indolores apparurent aux membres inférieurs. On arrête le traitement.

- Fin septembre, 1 mois après arrêt du cortancyl on constate, lors d'un nouveau bilan :

  - cliniquement, aucune modification notable si ce n'est la persistance des oedèmes, les troubles neurologiques restent stationnaires , l'état général s'est amélioré par rapport à Mai, le poids a augmenté, la température normale est toujours à 37°

  - le fond d'oeil ne révèle plus que des exudats, ce qui contraste avec le résultat des examens antérieurs.

  - dans les urines: absence d'albumine,

  - TS et TC restent normaux, le signe du lacet est négatif.

  - Dans le sang :

    - GR : 3.900.000
    - GB : 8.800 avec neutro 56
      eosino 6
      lympho 25
      mono 12

    - l'urée est à 0,35 g.‰

    - la VS est remontée un mois après arrêt du cortancyl à 70 1° heure
      100 2e heure

- la protidémie totale est de 76.7
- à l'électrophorèse :
  - albumine: 45%
  - globuline $\alpha$ 1 : 5%
    $\alpha$ 2 : I7%
    B : I5%
    $\gamma$ : I8%
- à l'immunoélectrophorèse :
  - il semble exister un "taux" anormal de macroglobuline,
  - l'augmentation des $\alpha_2$ est due surtout à une augmentation de l'haptoglobine.
- l'ultracentrifugation, demandée par le Dr Hartmann fut refusée par la malade pour des raisons matérielles.

Au terme d'une enquête étiologique négative devant cet ensemble clinique et ces modifications protidiques incontestablement pathologiques même en tenant compte de l'âge, on évoque une dysglobulinémie.

3°/- Le Problème d'une dysglobulinémie :

a/- L'absence totale de purpura, l'absence totale de manifestations cutanées, les caractères des troubles neurologiques, (atteinte du protoneurone) écartaient la possibilité de cryoglobulinémie ou de purpura hyperglobulinémique.

b/- Quant à la maladie de Waldenstrom sa discussion pouvait apparaitre judicieuse surtout si l'on tient compte de la description récente de certaines formes cliniques.

Waldenstrom en I946 décrivit une maladie ou l'on trouve :

Sur le plan clinique :
- une anémie le plus souvent normochrome,
- des hémorragies des muqueuses et de la rétine,
- une hypertrophie de la rate et des ganglions lymphatiques,
- un squelette indemne de toute lésion localisée.

Sur le plan biologique :
- nous avons vu les modifications essentielles.

Sur le plan anatomopathologique :
- une infiltration lymphomonocytaire de la moelle osseuse complète le tableau.

Depuis cette date, plusieurs observations ont été rapportées. Les unes, très proches de la description princeps, d'autres, au contraire présentent un aspect clinique très différent et seule l'étude des protéines a permis de les caractériser - telle l'observation du Professeur GARCIN publiée en Juillet I958. Il s'agit d'une maladie qui apparait aujourd'hui très polymorphe et si la maladie de Waldenstrom se présente le plus souvent cliniquement comme une maladie du sang, dans d'autres cas, les symptomes neurologiques dominent la scène.
Le problème est alors d'ordre neurologique. C'est sous cet aspect que l'on pouvait considérer notre malade.

1°/- Du point de vue clinique :

il fallait envisager le rapprochement en tenant compte :

a - du terrain,

b - des manifestations cliniques principales,

c - de l'évolution,

d - de l'étiologie enfin.

Le terrain :

toutes les observations de Waldenstrom portent sur des sujets dont l'âge varie entre 50 et 80 ans. C'est une maladie du sujet âgé. Dans notre observation, le début des troubles remonte à l'âge de 57 ans. Il y a donc concordance sur ce point.

Du point de vue neurologique :

de nombreux syndromes ont été décrits

- l'atteinte méningée

par un processus hémorragique qui ouvrant la scène clinique se retrouve dans une observation (BOUSSER-BOIVIN)

- l'atteinte des centres corticaux

est illustrée par de nombreuses observations:

- hémorragie cérébrale (Mandema)
- hémorragie thalamique gauche (Mackay)
- Bing en 1955 décrit une hémiparesthèsie gauche terminale et trouve à l'autopsie des lésions qui font l'intérêt de l'observation : infiltration lymphomonocytaire du tissu nerveux.

De ce bref rappel, si l'on met à part une observation de sciatique type S1 due à un éffondrement vertébral par ostéoporose, il résulte que les phénomènes neurologiques sont déterminés par 2 processus :

- hémorragie avec toutes ces modalités,
- l'infiltration lymphomonocytaire

- Récemment, enfin, a été décrit un tableau de multinévrite :

Constitution progressive en quelques années d'une névrite multiple avec troubles de la sensibilité à tous les modes, paralysie à prédominance distale peu amyotrophique. L'atteinte est assymétrique et prédomine aux extrémités. Les membres inférieurs (fléchisseurs et extenseurs du pied) sont pris avant les membres supérieurs. L'évolution se fait par poussées indépendantes du froid mais souvent marquées par des épisodes infectieux. Les troubles régressent entre les poussées mais il s'agit d'une régression partielle, surtout pour les troubles de la sensibilité objective superficielle - des oedèmes discrets peuvent apparaitre aux chevilles en particulier. Pour expliquer le mécanisme de ces névrites, on a invoqué des suffusions hémorragiques de la gaine des nerfs mixtes.

Cette observation ne fait que confirmer dans le Waldenstrom la polymorphisme des manifestations neurologiques sous la dépendance :

- du type de processus,
- de l'importance et du niveau de la lésion.

Ainsi, il n'était pas impossible de considérer la paraplégie spasmodique de notre observation comme une manifestation du Waldenstrom, compte tenue de son évolution et de l'association retardée de petits signes hémorragiques.

Mais les manifestations hématologiques observées dans notre observation ne sont pas concluantes.

- Nombreux sont les cas ou tout plaide en faveur d'une maladie du sang que l'on discute un moment :
  - une agranulocytose devant des signes d'aplasie aigüe,
  - un biermer devant une anémie hyperchrome et des lésions buccales,
  - un myélome, s'il y a des douleurs osseuses,
  - ou encore une leucémie lymphoide chronique.

Dans tous ces cas, on ne manque pas de retrouver plus ou moins rapidement un ensemble très caractéristique.

- Cliniquement on note :
  - des ganglions plus ou moins volumineux ou plus ou moins disséminés,
  - une rate nettement palpable,
  - parfois un gros foie,
  - le syndrome hémorragique est rarement absent tantôt marqué par de petites hémorragies de la sphère ORL, tantôt , au contraire, c'est le drame de l'hématénèse importante, récidivante sans explication clinique ou radiologique.

- Le laboratoire montre :
  - une anémie parfois intense à 2.500.000,
  - assez souvent une leucocytose,
  - et, fait quasi constant au bout d'un certain temps d'évolution, une lymphocytose sanguine avec infiltration nette de la moelle osseuse par des nappes de cellules lympho monocytaires et parfois lymphoplasmocytaire La même infiltration se retrouve dans les ganglions.

- Comment expliquer l'anémie ?
  Certains auteurs décrivent un processus hémolytique surtout en fin d'évolution, d'autres pensent à un lien direct entre hémorragie et anémie, la plupart mettent en cause une dyplasie médullaire.

- Comment expliquer les hémorragies :
  Parfois on trouve une anomalie qui porte, suivant les cas, sur le temps chimique, plaquettaire ou vasculaire de l'hémostase.
  Parfois l'exploration complète de la crase sanguine s'avère normale.

- Dans d'autres observations au contraire, la touche hématologique de la maladie est loin d'être aussi nette :
  - Il y a ni splénomégalie, ni adenopathie,
  - Le syndrome hémorragique est extrêmement discret et longtemps absent ( 9 ans dans l'observation du Dr Garcin)
  - l'anémie est très discrète,
  - leucocytose et lymphocytose modérées sont quelquefois longtemps absentes.

- Mais il est bien rare, même dans ces cas, que la ponction sternale soit normale. Elle revèle le plus souvent la "réaction cellulaire" particulière comme si le processus, inconstamment étendu aux ganglions et au sang, était toujours présent dans la moelle.

- Or, dans notre cas, si l'on retrouve les petites hémorragies gingivales et nasales apparues 12 ans après le début, si l'on note une anémie discrète, il faut bien admettre que les numérations formules sanguines successi-

ves et la ponction sternale de Mai 1958 n'ont rien montré de semblable.

Il a été décrit un certain nombre de cas de Waldenstrom biologiques à ponction sternale négative, d'autre part les auteurs américains quoique l'ayant observé dans leurs 4 observations, ne considèrent pas le critère cytologique comme fondamental. Il demeure que la ponction sternale reste un examen crucial pour le diagnostic et il est douteux que l'anomalie cytologique puisse ne pas accompagner l'anomalie biologique.

La ponction sternale négative dans notre observation est donc un premier obstacle au diagnostic de Waldenstrom.

Il est un autre élément sur lequel insiste de nombreux auteurs: c'est l'examen du FO.

Là encore, si dans notre observation le fond d'oeil est touché, les lésions n'ont pas la spécificité de celles que l'on décrit dans la maladie Waldenstrom. Cette maladie qui peut affecter les milieux antérieurs de l'oeil, entraine essentiellement une atteinte rétinienne.
Les auteurs étrangers et certains auteurs français décrivent des modifications communes :

- intégrité des artères,
- hémorragies et exudats sans particularité,
- surtout dilatation veineuse très importante sur un fond rétinien de coloration normale.

Certains auteurs signalent des décollements rétiniens par place et font de l'association dilatation veineuse - décollement un signe pathognomonique de la maladie. Ils précisent que ces décollements sont dus à des dépots de subs-

tance protéique tandis que la rétine est indemne de l'infiltration lymphomonocytaire. Ce sont les hémorragies et éventuellement les décollements qui sont responsables de la baisse de l'acuité visuelle. L'engorgement de la circulation veineuse ne parait pas causer de troubles visuels.

Dans le cas qui nous occupe le FO n'a jamais présenté cette dilatation veineuse si caractéristique. Pourtant de I955 à I958 de nombreux examens furent pratiqués. Hémorragies et exudats: telles sont les seules lésions observées. On retrouve un fait analogue dans une observation.

Par contre, comme dans la maladie Waldenstrom, la retinite a été d'une extrême gravité. D'autre part, elle s'est installée de nombreuses années après le début de la maladie et semble avoir précédé les petites hémorragies des muqueuses.

Difficile à rapprocher du Waldenstrom sur le plan hématologique et ophtalmologique notre observation s'en éloigne encore sur le plan néphrologique.

L'atteinte rénale est en effet fréquente au cours de la maladie de Waldenstrom comme dans certaines collagénoses ou dans le myélome.

On rapporte assez fréquemment l'existence :

- d'une albuminurie d'une cylindurie,
- d'une urée assez élevée,
- d'une perturbation des épreuves fonctionnelles,
- et surtout d'une albumose type Bences Jones.

Cette atteinte rénale est parfois au premier plan tel le cas d'un malade hospitalisé pour oedème des membres inférieurs sans aucun signe hématologique avec 3 g. d'albumine dans les urines et une baisse des albumines sanguines à 28 G.

Dans notre observation , aucune anomalie rénale n'est décelable. Ceci, joint à l'absence de cardiopathie, rend l'explication des oedèmes observés en aout 1958 assez délicate.

- Le cortancyl n'a pas l'action hydropigène de la DOCA et 1 mois après l'arrêt de la médication les œdèmes persistent.
- La chute des albumines sanguines à 33 g. est-elle déterminante ?

Toutefois, l'absence de lésion rénale ne permet pas d'infirmer le diagnostic de maladie de Waldenstrom.
L'atteinte rénale n'est pas aussi constante que les lésions déjà vues.

Voyons maintenant le problème sous l'angle évolutif et étiologique.
La maladie de Waldenstrom évolue par poussées, très souvent concomittantes d'accidents infectieux (pulmonaire) ou allergiques (crise d'asthme).
Le polymorphisme des manifestations cliniques se retrouve dans l'évolution - tel cas évolue vers la mort en quelques mois ou quelques années - Dans tel autre au contraire, l'affection se stabilise - Pas plus que l'atteinte rénale, l'évolution ne fournit aucun argument crucial pour le diagnostic.

L'enquête étiologique a plus de valeur.
En effet, ou bien on trouve une cause: cancer par exemple, ou bien, on ne trouve aucune étiologie précise, la maladie de Waldenstrom apparaissant comme une entité. Mais, fait

que nous avons souligné, même dans ce dernier cas la biopsie ganglionnaire ou la ponction sternale révèle le plus souvent une modification cytologique bien particulière qui fait considérer la maladie de Waldenstrom comme une maladie du système réticuloendothélial.

Que l'on parle alors de maladie autonome, réticulose globinosécrétrice plus ou moins proche du myelome, ou que l'on interprête le critère cytologique comme la réaction d'une maladie inflammatoire, on ne peut nier qu'il y a dysplasie du système réticulo-endothélial, dyplasie dont l'existence sinon la nature est indiscutable. Ce qui n'est pas le cas pour notre observation.

Il est donc difficile en considérant l'ensemble du tableau clinique et des modifications cytologiques de parler de Waldenstrom.

2°/- Que montre l'étude biologique ?

- L'augmentation de la vitesse de sédimentation avait été le fil conducteur qui nous avait orienté d'abord vers une maladie de Kusmall ensuite vers une dysglobulinémie.

- Ses chiffres concordent avec ceux habituellement avancés dans le Waldenstrom.

- L'étude des proteines fait apparaitre, par contre, de profondes différences.

  - Ni en Mai , ni en septembre on ne retrouve une hyperprotidémie, alors que celle-ci est considérable dans la maladie de Waldenstrom, à quelques exceptions près.

- Il y a une distribution pathologique des protéines:
  - les $\alpha_2$ sont très augmentées,
  - sous cortancyl, les $\gamma$ sont nettement élevées mais elles reviennent à la normale après l'arrêt du traitement en même temps qu'apparait dans le sang une eosinophilie. Il y a là un fait probablement en rapport avec l'action pharmacologique du cortancyl.

- L'immunoélectrophorèse décelle une "présence" excessive d'haptoglobine responsable de l'augmentation des $\alpha_2$. Si les macroglobulines paraissent augmentées, cette augmentation n'a rien de comparable avec celle de la maladie de Waldenstrom (diagnostic rejetté par le Pr HARTMANN après lecture des modifications plasmatiques).

- Il est habituel enfin que le désordre protidique si particulier retentisse sur le liquide céphalo-rachidien et confère au benjoint une précipitation spéciale. Dans notre cas, la réaction au benjoint est normale dans le liquide céphalo-rachidien (Mai 1958)

Comme l'étude clinique, l'étude biologique rejette le diagnostic da maladie de Waldenstrom.

Que faut-il conclure ?

## E/- CONCLUSIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES :

Reprenons rapidement l'histoire clinique de cette malade et les problèmes qu'elle a soulevés.

I°/- Il s'agit d'une femme de 67 ans qui consulte dans le service au mois de Mai I958 pour un ensemble de troubles neurologiques, ophtalmologiques et hématologiques.

La malade présente des sequelles importantes de praplégie spasmodique associée à des troubles de la sensibilité profonde et dont le début progressif remonte en I949.

D'autre part, en I955, une rétinite hémorragique bilatérale se manifeste par une baisse brusque de l'acuité visuelle. Elle s'accentue en I957 et en mai I958 le fond d'oeil objective encore des hémorragies maculaires chez cette malade presque aveugle.

En I957, la malade signale de nombreuses épitaxis et gingivorragies.
L'enquête étiologique de la paraplégie spasmodique est négative. Il en est de même pour la rétinite: le bilan rénal, le bilan cardio-vasculaire, le bilan sanguin (en dehors d'une discrète anémie), l'étude de la crase sanguine ne révèlent aucune anomalie. Cette rétinite est étiquettée - "maculaire sénile"- les petites hémorragies des muqueuses demeurent également inexpliquées.

Cependant, en Mai I958, alors que rien cliniquement ne le faisait prévoir, la vitesse de sédimentation se révèle très accélérée (48 à la I° - 82 à la 2° heure) et l'étude des protéines sanguines affirme également un état pathologique du sérum.

On pense un moment à la possibilité d'une maladie de Waldenstrom sachant que cette maladie très polymorphe peut se présenter sous le jour de troubles neurologiques accompagnant une rétinite et des hémorragies gingivales et nasales. Mais la particularité des manifestations cliniques, cytologiques et surtout biologiques ne se retrouvent pas dans notre cas. En effet l'étude des proteines sanguines faite en septembre montrait :

- l'absence persistante d'hyperprotidémie,
- la persistance de l'inversion du rapport $\frac{\text{Sérum Albumine}}{\text{Sérum globuline}}$
- la persistance d'une augmentation des $\alpha_2$ globulines avec, à l'immunoélectrophorèse, élévation élective de l'haptoglobine,
- Les $\gamma$ globulines étaient revenues à la normale après l'arrêt du cortancyl. L'immunoélectrophorèse de septembre écartant toute idée de Waldenstrom.
- Précisons que l'ultracentrifugation n'a pu être faite pour des raisons matérielles.
- Quant à la vitesse de sédimentation, après l'arrêt du cortancyl qui l'avait faite chuter, elle remonta en septembre à 70 à la I° heure
  100 à la 2° heure.

2°/- A ce stade, deux attitudes :

a/- Celle qui consiste à admettre qu'il y a association fortuite entre la paraplégie spasmodique dont on n'a pas su trouver la cause véritable, la rétinite qui est effectivement "maculaire sénile" et l'état pathologique du sérum.

b/- La deuxième attitude consiste à accepter comme cause plus ou moins directe le déséquilibre protidique du plasma.

Deux problèmes se posent alors :

- d'une part comment relier les symptomes cliniques et biologiques.
  La maladie de Waldenstrom nous a fourni un exemple de maladie ou parfois de petites hémorragies des muqueuses surviennent sans qu'il soit possible de mettre en défaut le temps de coagulation ou le temps de saignement ou les tests de fragilité capillaire.
  Le désordre protidique parait capable à lui seul de créer de petits saignements, mécaniquement par modification de la viscosité sanguine et de la dynamique circulation capillaire. Ces petites hémorragies, dans le cas qui nous occupe comme dans certaines dysglobulinémies, peuvent fort bien constituer le substratum anatomique des troubles neurologiques - l'allure évolutive, le contexte ne contredisent pas cette hypothèse.

- D'autre part, comment étiquetter ces modifications plasmatiques ?

Faut-il parler de dysglobulinémie type $\alpha_2$ analogue au cas de purpura hyperglobulinémique avec augmentation élective des $\alpha_2$ globulines ?

On sait également que les glycoproteines sont modifiées dans la maladie de Waldenstrom mais il s'agit de glycoprotéines anormales qui migrent à l'électrophorèse dans le champ des $\gamma$ globulines.

Il est plus sage de considérer le trouble des proteines plasmatiques comme symptomatique d'un état inflammatoire de sérum, l'immunoélectrophorèse montrant bien que c'est l'haptoglobine qui est électivement augmentée. Ce n'est pas un état inflammatoire passager en rapport par exemple avec une affection virale passagère: présent en mai, il se retrouve en septembre - Mais rien cliniquement ne pouvait laisser supposer cet état pathologique du sérum. Il n'a pas été possible en particulier par la clinique ou par la numération formule sanguine de déceller le moindre foyer d'infection.

Le Traitement :

3°/- Présentement, qu'elle pouvait être l'utilité de ce "demi" diagnostic ? a quoi servait de connaitre l'existence dans le sérum de modifications d'allure inflammatoire discordantes avec l'état clinique ?
La paraplégie spasmodique, comme la cécité étaient définitives.

Le cortancyl utilisé en I958 uniquement sur les données des proteines sanguines, ne permettait d'espérer de profonds bouleversements dans ces troubles irréversibles.
Quelle a été son action ?

Après trois mois de traitement on a observé d'intéressantes modifications:

- l'état général s'est amélioré, la Vitesse de Sédimentation tombait fin juin à :
  I5 à la I° heure
  30 à la 2° heure,
- surtout alors que la malade avait un fond d'oeil

sanglant en mai I958, en septembre on ne constatait que des exudats. Répétons que les nombreux examens ophtalmologiques pratiqués de I955 à I958 (hôpital Bichat - Quinze Vingt) montraient invariablement la présence d'hémorragies. Il est facile d'invoquer la notion de régression spontanée, ce fait méritait d'être rapporté. Et si l'on tient compte du rôle de ces hémorragies, certain dans l'établissement de la cécité et probable dans la génèse de la paralysie, on peut raisonnablement se demander quel profit la malade aurait pu tirer de l'utilisation plus précoce de cette médication dont rien cliniquement ne paraissait justifier l'emploi.

# C O N C L U S I O N S

L'étude des proteines plasmatiques présente en neurologie un intérêt très variable suivant les affections envisagées.

I - Dans les maladies dont la cause apparente se situe dans une anomalie protidique, l'électrophorèse et les méthodes annexes plus fines présentent un intérêt diagnostique considérable.

La mise en évidence de dysglobulinémies telles que la maladie de Waldenstrom, la purpura hyperglobulinémique ou la cryoglobulinémie a permis d'expliquer un certain nombre de syndromes neurologiques demeurés sans cause précise - des manifestations névritiques peuvent s'observer dans chacune de ces trois affections, l'hémorragie cérébrale avec ses nombreuses localisations peut révéler une maladie de Waldenstrom.

Pour ces différentes lésions, lorsque l'enquête étiologique s'avère négative, il faut savoir penser aujourd'hui aux dysglobulinémies qui restent évidemment une cause rare. Pour faire la preuve de cette étiologie, l'étude des protéines est capitale car les modifications protidiques observées

sont d'une grande spécificité.

II - Dans les autres maladies du système nerveux, ou seule par ailleurs l'électrophorèse a été appliquée, les résultats obtenus sont d'un intêret très relatif dans l'établissement du diagnostic étiologique.

Ils sont aspécifiques et paraissent souvent ne refleter que l'existence du processus inflammatoire commun a de nombreuses affections neurologiques. Leur intérêt tient à ce qu'ils peuvent être utilisés comme test d'évolution.

Les globulines $\alpha_2$ (l'haptoglobine en particulier) témoignent assez fidèlement de l'état d'inflammation aigüe.

L'augmentation des globulines $\gamma$ traduit souvent un état inflammatoire avancé au stade de fibrose (ou encore témoigne simplement d'un conflit antigène-anticorps).

Enfin, ce qui en neurologie n'a été démontré que pour la maladie de Waldenstrom, le stade inflammatoire subaigu caractérisé cytologiquement par des infiltrats de "cellules rondes" déterminerait dans le sérum une augmentation de la $B_2M$ globuline . Pour certains auteurs, l'évolution des proteines plasmatiques au cours des affections inflammatoires du système nerveux est le plus souvent parallèle à celle des proteines du liquide céphalo-rachidien. Et il est probable que dans l'avenir, le neurologue fera de plus en plus appel à l'étude des proteines plasmatiques pour compléter les données de la ponction lombaire.

III - Dans l'observation que nous rapportons, l'étude des protéines plasmatiques a eu essentiellement une conséquence thérapeutique.

La malade, âgée de 67 ans, a été vue dans le service en Mai I958. Elle présentait une paraplégie spasmodique installée depuis I949 et cette paraplégie s'était associée en I955 à une rétinite hémorragique accompagnée de petites hémorragies des muqueuses gingivales et nasales. En Mai I958, l'examen du fond d'oeil confirmait la présence d'hémorragie maculaires.

L'examen clinique et les examens paracliniques nombreux ne permettaient pas de trouver une étiologie satisfaisante pour chacune de ces manifestations ou pour l'ensemble du tableau clinique. La rétinite, en particulier, fut étiquettée "maculaire sénile" et le traitement symptomatique institué dès I955 n'empêcha pas l'évolution vers la cécité quasi absolue.

L'étude des proteines sanguines demandée devant l'accélération de la vitesse de sédimentation (48-82 en mai I958) confirmait un état sérique d'allure inflammatoire avec inversion du rapport $\frac{\text{Sérum albumine}}{\text{Sérum globuline}}$, augmentation des $\alpha_2$ globulines que l'immunoélectrophorèse rattachait à une augmentation de l'haptoglobine. Aucun élément clinique ne faisait soupconner un "état inflammatoire" semblable.

Devant ces modifications, un traitement anti-inflammatoire fut institué sur les seules données de la Vitesse de Sédimentation et de l'électrophorèse - l'intention n'était pas d'améliorer considérablement cette malade dont les troubles étaient fixés.

Cependant le traitement améliora l'état général, abaissa les chiffres de la vitesse de sédimentation. Surtout, les hémorragies dont le rôle nous parait grand dans les manifestations ophtalmologiques et neurologiques, ne furent plus constatées après trois mois de traitement.

L'examen du fond d'oeil en septembre I958 ne montrait que des exudats. Il nous a semblé que la découverte fortuite de cet état dysproteinémique, apparemment peu spécifique, n'a pas résolu le problème étiologique mais a contribué à une mesure thérapeutique utile dont les résultats méritaient d'être rapportés.

-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse :
Professeur Ch.DEBRAY.

Vu, le Doyen de la Faculté:
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

# B I B L I O G R A P H I E

CAGIANUT,
Le syndrome oculaire de la Macroglobulinémie
Annales d'oculistique - Vol.131 - fascicule 8
Aout 1958 - 579-591.

1 - J. ENSELME , J. CL. DREYFUS
Séméiologie électrophoretique des protéines du plasma sanguin et de l'hémoglobine,
(I955 - p. I7-85 - I09-II3 - P.I2I-I80
P. I39) Edition CAMUGLI - Lyon.

2 - GARCIN M. MALLARME - HARTMANN
Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs.
(Société médicale des Hôpitaux de Paris
n° 25 et 26 - 11 et I8 Oct. I957 -
P. 835-843)

3 - R. GARCIN - J. MALLARME - P. RONDOT
Forme névritique de la macroglobulinémie de Waldenstrom,
(Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
N° 24 et 25 - 4 et 11 juillet I958 -
p. 562-573)

4 - L. HARTMANN - BOIVIN - R. FAUVERT
Macroglubuline et macroglubulinémie,
(Exposés annuels de biochimie médicale
I9° série - p. I3-40 - I957)

5 - G. HANLON - BAYRD - KEARNS (Rochester)
Macroglubulinémia - report of Four Cases.
(The journal of the American Médical Association - 9 aout I958 - Vol. I67 n° I5 - p.I8I7-I82I)

6 - J.W. HAMPTON
Waldenstrom macroglubulinémia
(The New england Journal of Medecine 258 - 26 juin I958 - p. I293-I296)

7 - F. HANZAL - J. VYMAZAL
Electrophoretic investigation in inflammation desease of the nervom-system.
(Acta psychiatrica and neurologic Scandinavia - vol. 33 - 3 - I958 - p.283-295)

8 - MF JAYLE
Vitesse de sédimentation
(Exposés annuels de biochimie médicale 5° série - p. I05-I45 - I947)

9 - L. MATHIEU - Cl. PERNOT - J. METZ
Macroglobulinémie de Waldenstrom
(Société Médicale des Hôpitaux de Paris N°I8 et I9 - 3I Mai et 7 Juin I957 p. 538-546)

10 - W. PAOLINO - F. BUFFA
Contributo casistico allo studio della malattia di Waldenstrom,
(Minerva Medica - Vol. XLIX - n°80 - 6 Oct. I958 p. 3773-3778)

11 - PAUFFIQUE - J. ROYER
Manifestations oculaires au cours des macroglobulinémies
(Journal de Médecine de Lyon - 20 Juin I958 - n° 923 - p. 525)

. - PESTEL,
Les maladies du Collagène
Traité de Médecine - tome XVIII - p.803-837

I2 - F. SCHEIFFARTH Immunoelektrophoretische Studien bei Hypergammaglobulinamie und der Makroglobulinamie.
(Artliche Wolchenschaft - 22 aout I958 - I3 - 34 - p. 75I - 755).

I3 - VITO CAGLI - GIAN FILIPPO MARINONI
L'elettroforesi ne carta nella pratica clinica
(p. I75-I80 - 57-95 - 20I-206 - 2I7-229)
"Il Pensière Scientifico" Ed. ROMA

I4 - F. WHURMAN A propos de l'étude des proteines plasmatiques
(Exposés annuels de biochimie médicale - I9° série p.I-I3 - I957)

I5 - S. WUKETICH et SIEGMUND
Zur diagnosi der Macroglobulinémia
(Wraner klinische Wochenschrift
69 - 977 - I957 et 70-30-25 juillet I958
p. 553-559).